

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 19 日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/015423 A1

(51) 国際特許分類: G01N 33/68

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009888

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 4 日 (04.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-233467 2002 年 8 月 9 日 (09.08.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アーク
レイ株式会社 (ARKRAY, INC.) [JP/JP]; 〒601-8045 京
都府 京都市 南区東九条西明田町 5 7 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

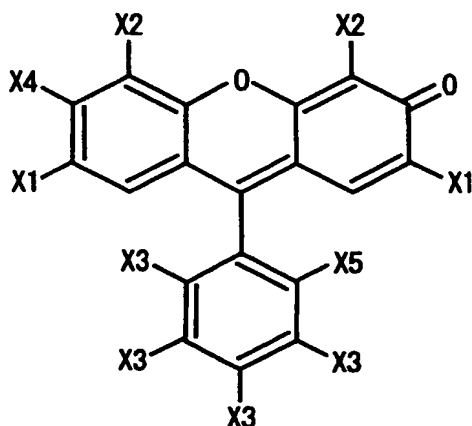
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小坂 秀子
(KOSAKA, Hideko) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府 京都
市 南区東九条西明田町 5 7 アークレイ株式会社内
Kyoto (JP).(74) 代理人: 吉田 稔, 外 (YOSHIDA, Minoru et al.); 〒
543-0014 大阪府 大阪市 天王寺区玉造元町 2 番
3 2-1 3 0 1 Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: METHOD FOR PROTEIN DETERMINATION, INDICATOR FOR PROTEIN DETERMINATION, AND TEST PIECE
FOR PROTEIN DETERMINATION

(54) 発明の名称: 蛋白質測定方法、蛋白質測定用指示薬、および蛋白質測定用試験片



(1)

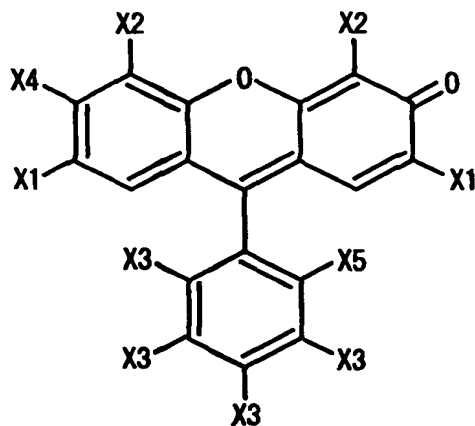
(57) Abstract: A technique for protein determina-
tion. An indicator for protein determination which
has a chemical structure represented by the follow-
ing chemical formula (1) is used. In the chemical
formula (1), X1 is halogeno, nitro, or nitroso; X2
is halogeno; X3 is halogeno or hydrogen; X4 is hy-
droxy or a salt thereof; and X5 is carboxy or a salt
thereof.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、蛋白質を測定する技術に関する。本発明においては、蛋白質測定用指示薬として、下記化学式(1)で示される化学構造を有するものが使用される。ただし、化学式(1)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基、X2はハロゲン、X3はハロゲンまたは水素、X4は水酸基またはその塩、X5はカルボキシシル基またはその塩である。



... (1)

明 細 書

蛋白質測定方法、蛋白質測定用指示薬、および蛋白質測定用試験片

5 技術分野

本発明は、蛋白質含有試料(たとえば血液や尿などの体液、蛋白質含有飲料、工場廃水)中に存在する蛋白質を測定するための技術に関する。

背景技術

- 10 生体試料中の蛋白質を測定することは、病理学的診断において重要である。たとえば、肝臓機能が低下した場合には、血清アルブミンの量が減少する一方、腎炎、ネフローゼ症候群、結石、腫瘍等の腎・尿路疾患、循環系及び中枢神経系の疾患などの場合には、尿中の蛋白質の量が増加する。したがって、アルブミンなどの蛋白質を測定することは、これらの疾患の診断において重要な指針となり得る
- 15 ののである。

- 蛋白質測定の分野においては、蛋白質誤差指示薬を用いた簡便な測定方法が知られている。この測定方法では、蛋白質誤差指示薬として、たとえばテトラブロムフェノールブルー(TBPB)が用いられており、一例を挙げれば、TBPBを用いた尿試験紙が一次スクリーニング用として広く用いられている。TBPBは、蛋白質が存在する場合に、pH3付近においてフェノール性ヒドロキシル基が解離して黄色から青色に変化するため、蛋白質を検出することができる。
- 20

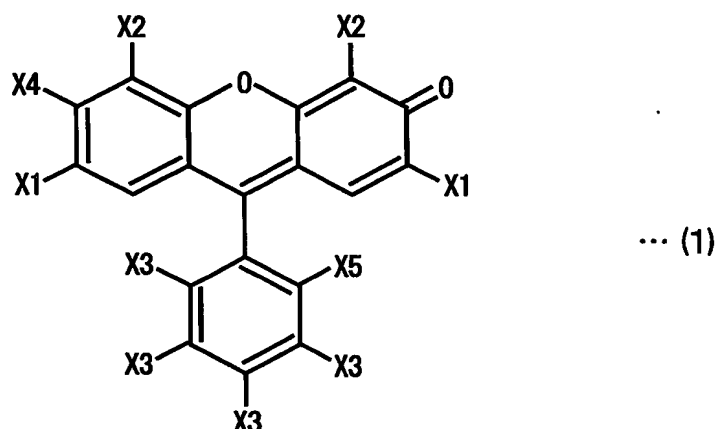
- しかしながら、TBPBを指示薬として用いた試験紙は、臨床的に必要とされる10~20mg/dLの低濃度蛋白質に対する検出感度が不十分なため、蛋白質を正確に検出できない場合がある。たとえば、カラーチャートとの比較により行われる目視判定においては、陰性蛋白質と痕跡蛋白質の色が近いために区別が難しく判定が困難である。一方、尿試験紙の測定装置を用いる場合においても、TBPBの感度が低いためにしばしば判定を誤る場合がある。
- 25

そのため、低濃度な蛋白質をより高感度に定量できる技術、とくにTBPB以外の新規な指示薬の開発が望まれていた。

発明の開示

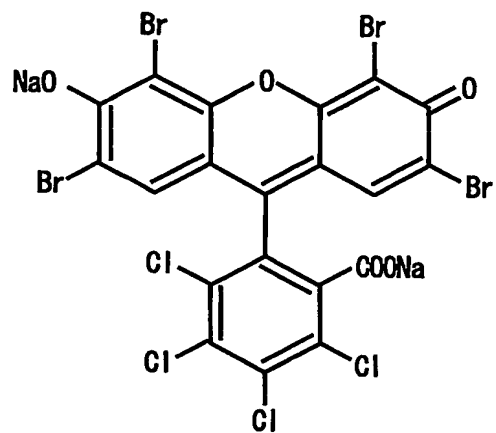
本発明者は、低濃度の蛋白質を高感度で測定するための指示薬をスクリーニングした結果、特定のハロゲン化キサンテン系色素が目的の指示薬として好適であることを見出し、本発明を完成するに至った。

- 5 すなわち、本発明では、下記化学式(1)で示される化学構造を有する蛋白質測定用指示薬、この蛋白質測定用指示薬を使用する蛋白質測定方法および蛋白質測定用試験片が提供される。

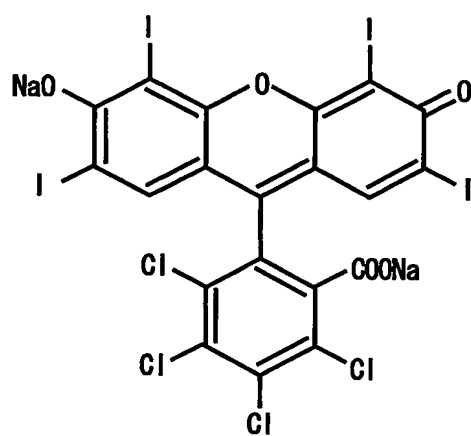


- ただし、化学式(1)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基、X2はハロゲン、X3はハロゲンまたは水素、X4は水酸基またはその塩、X5はカルボキシル基またはその塩である。本発明においては、蛋白質測定用指示薬として、化学式(1)において、X1がヨウ素、臭素、塩素またはニトロ基、X2がヨウ素または臭素、X3が塩素、臭素または水素のものを使用するのが好ましく、最も好ましくは、X1およびX2がヨウ素または臭素、X3が塩素のものが使用される。X4およびX5における塩としては、典型的にはNa塩が挙げられる。
- 10
- 15

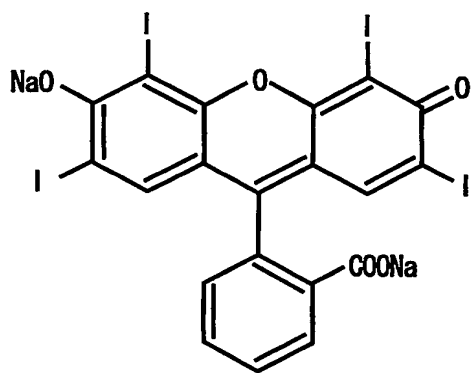
本発明の蛋白質測定用指示薬としては、典型的には、下記化学式(1)-1～(1)-5に示したものが挙げられる。その中でもとくに、下記化学式(1)-1および(1)-2の蛋白質測定用指示薬が好ましい。



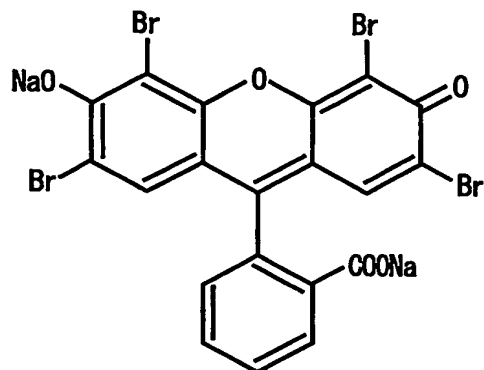
... (1)-1



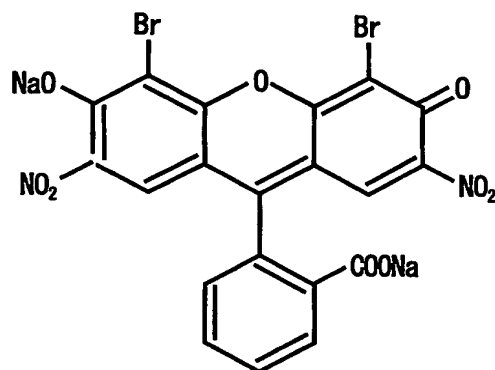
... (1)-2



... (1)-3



... (1)-4



... (1)-5

これらのハロゲン化キサンテン系色素は、当該色素のpKa以下のpHにおいては蛋白質が共存しなければ無色～淡橙色である一方、蛋白質が共存すれば赤～紫色に変色する。そのため、TBPBのように黄色から青色に変色する場合に比べれば、元の色が無色～淡色であるために色の変化を検知しやすい。したがって、上述のハロゲン化キサンテン系色素を用いれば、目視判定であるか、測定装置を用いた判定であるかを問わず、低濃度蛋白質を適切に検知することができるようになる。

本発明の蛋白質定量用試験片は、上述したハロゲン化キサンテン系色素、緩衝剤、増感剤などを含有する含浸液に吸収性担体を浸み込ませ、これを乾燥させることにより製造することができる。試験片はそのまま使用することができるが、非吸収体に接着させて使用することもできる。

含浸液中のハロゲン化キサンテン系色素の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.1～10mM、好ましくは0.5～2mMとされる。

含浸液のpHは、たとえば本願のハロゲン化キサンテン系色素のpKa値よりやや低

い値である1.5～4.5とされ、好ましくは2.0～3.5とされる。

緩衝剤としては、pH1.5～4.5の範囲で良好な緩衝能を有し、ハロゲン化キサンテン系色素と蛋白質との反応を阻害しないものであれば何れでもよい。緩衝剤としては、たとえばグリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、リンゴ酸
5 緩衝液、あるいは酒石酸緩衝液を用いることができる。含浸液中の緩衝剤の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.1～1.5M、好ましくは0.3～1Mとされる。

増感剤としては、たとえばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリカーボネート、あるいはポリビニルエーテルを使用することができ、好ましくはポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールが使用される。
10 含浸液中の増感剤の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.05～5wt%、好ましくは0.1～1wt%とされる。

吸収性担体としては、蛋白質成分を含まない多孔性物質を使用することができ、たとえばシート状または膜状の形態のものが使用される。多孔性物質としては、たとえば紙状物、フォーム(発泡体)、織布状物、不織布状物、および編物状物が
15 挙げられる。吸収性担体を形成するための材料としては、たとえば綿、麻、セルロース、ニトロセルロース、セルロースアセテート、ロックウール、ガラス繊維、シリカ繊維、カーボン繊維、ボロン繊維、ポリアミド、アラミド、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、レーヨン、ポリエステル、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸エステル、およびポリオレフィンが挙げられる。これ
20 ら吸収性担体の形状は、特に限定されないが、矩形、長矩形、円形あるいは楕円形が一般的である。

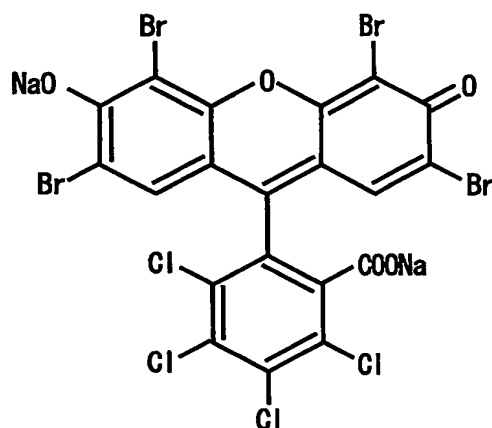
非吸収体としては、たとえばシート状または膜状の形態のものが使用される。非吸収体を形成するための材料としては、たとえばポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニ
25 リデン、およびポリスチレンが挙げられる。

実施例

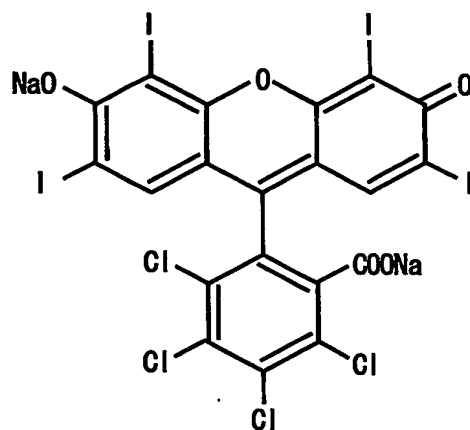
[実施例1]

本実施例では、低濃度蛋白質を検出可能な指示薬のスクリーニングを行った。

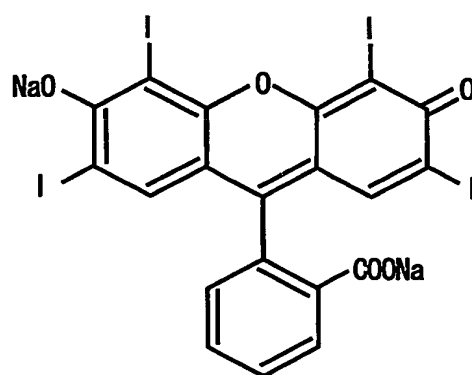
スクリーニングは、スクリーニング液に0.5mMとなるように対象化合物を添加し、その発色性を目視により観察することにより行った。スクリーニング液としては、0.7Mリンゴ酸緩衝液(pH2.2)に、アルブミン15mg/dL、ポリエチレングリコール0.5wt%を溶解させたものを使用した。対象化合物としては、市販されている種々の色素を用いた。その結果、下記化学式(2)-1～(2)-5に示す5つの化合物について良好な発色が見受けられた。これらの化合物の入手先については、表1に示した通りである。



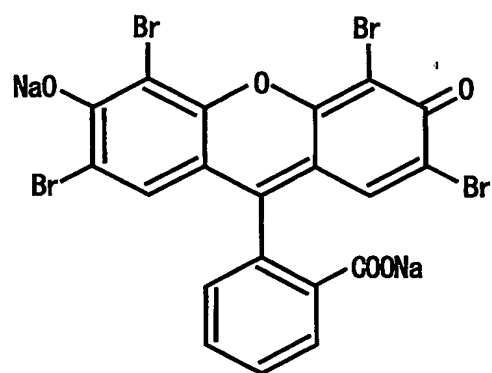
... (2)-1



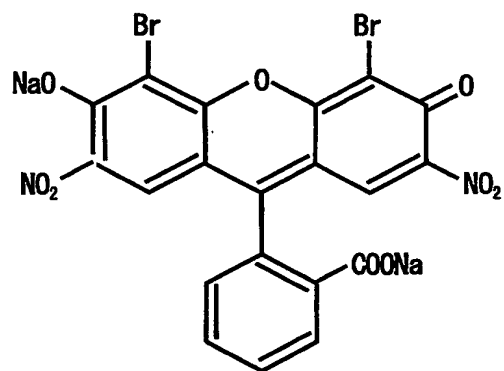
... (2)-2



... (2)-3



... (2)-4



... (2)-5

表 1

化学式番号	商品名	製造元
(2)-1	フキシソ B	東京化成株式会社
(2)-2	ロースベンガル	東京化成株式会社
(2)-3	エリスロシン B	東京化成株式会社
(2)-4	エソシン Y	和光純薬工業株式会社
(2)-5	エソシン B	東京化成株式会社

[実施例 2]

- 本実施例では、スクリーニングされた指示薬の感度を評価した。感度は、アルブミン濃度が0.3mg/dL(陰性)または15mg/dL(陽性)の尿を試験片に含浸させ、それぞれについて反射率を測定することにより行った。試験片は、表2に示した組成の含浸液を濾紙(Whatman社製「3MMChr」)に含浸させた後にそれを乾燥させることにより形成した。反射率は、色差計を用いて測定した。各サンプルの測定結果については、表3に示した。表3には、各サンプルの測定波長についても同時に示した。

表 2

	指示薬	緩衝液	増感剤	溶媒
サンプル 1	フキシソ B (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH2.2)	ホリエチレン glycol 0.5wt%	エタノール (40wt%)
サンプル 2	フキシソ B (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH2.2)	なし	エタノール (40wt%)
サンプル 3	ロースベンガル (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH2.6)	ホリエチレン glycol 0.5wt%	エタノール (40wt%)
サンプル 4	ロースベンガル (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH2.6)	なし	エタノール (40wt%)
サンプル 5	TBPB (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH3.4)	ホリエチレン glycol 0.5wt%	エタノール (30wt%)
サンプル 6	TBPB (0.5mM)	リンゴ酸緩衝液 0.7M (pH3.4)	なし	エタノール (30wt%)

注：TBPB＝テトラブロムフェノールブルー

表 3

	測定波長	反射率 (%)		差分 Δ
		0.3mg/dl (陰性)	15mg/dl (陽性)	
サンプル 1	560nm	65.8	38.2	27.7
サンプル 2	560nm	61.5	38.3	23.2
サンプル 3	560nm	65.7	40.7	25.0
サンプル 4	560nm	61.6	41.6	20.0
サンプル 5	630nm	57.0	40.4	16.6
サンプル 6	630nm	60.7	48.9	11.8

- 表 3 より明らかなように、指示薬として化学式(2)-1に示したフロキシシン B を用いたサンプル 1, 2 や化学式(2)-2 に示したローズベンガルを用いたサンプル 3, 4 は、
- 5 指示薬として TBPB を用いたサンプル 5, 6 に比べて、アルブミン濃度が 0.3mg/dL (陰性) のときの反射率が大きく、アルブミン濃度が 15mg/dL (陽性) のときの反射率が小さくなっている。つまり、フロキシシン B やローズベンガルは、これらの pH 条件下で無色であるために TBPB に比べて非発色時 (陰性) の光吸収量が少なく、その反面、発色時 (陽性) の光吸収量が大きくなっている。このため、フロキシシン B やロ
- 10 ーズベンガルは、陰性の尿と陽性の尿の反射率の差分 Δ が大きく、その差分は TBPB の 2 倍程度となっている。したがって、フロキシシン B やローズベンガルは、アルブミンに対する感度が高く、アルブミン濃度が 10~20mg/dL 程度の低濃度であっても、適切にアルブミンを検出できるといえる。

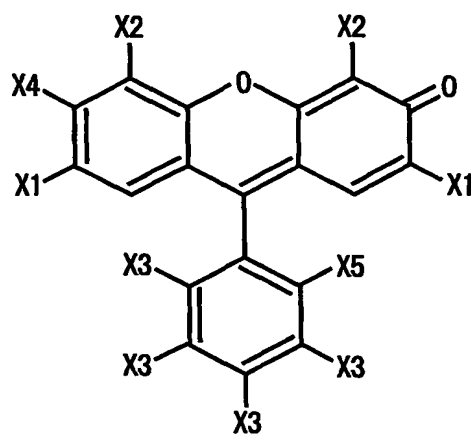
- 本発明者はさらに、各サンプルについて目視判定が可能であるかを検討した。
- 15 その結果、フロキシシン B やローズベンガルを用いたサンプル 1~4 は、アルブミン濃度が 15mg/dL のときに無色から赤色に発色し、その発色 (陽性) を容易に確認できた。それに対して、TBPB を用いたサンプル 5, 6 は、アルブミン濃度が 15mg/dL のときには、陰性のときの黄色と殆ど差がなく、目視では発色の有無を検出するのが困難であった。このように、指示薬としてフロキシシン B やローズベンガルを用い
- 20 た場合には、アルブミン濃度が低い場合であっても、目視により容易にアルブミンを検出することができる。

なお、実施例 2 における実験結果は尿サンプルに関するものであるが、本発明

は尿に限らず、蛋白質を含んだ種々の試料、たとえば血液、蛋白質含有飲料、工場廃水における蛋白質を定量する場合にも適用することができる。

請求の範囲

1. 蛋白質測定用指示薬を用いて蛋白質を測定する方法であって、
 蛋白質測定用指示薬として、下記化学式(1)で示される化学構造を有するもの
 5 を使用する、蛋白質測定方法。



... (1)

化学式(1)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基、X2はハロゲン、
 X3はハロゲンまたは水素、X4は水酸基またはその塩、X5はカルボキシル基または
 その塩である。

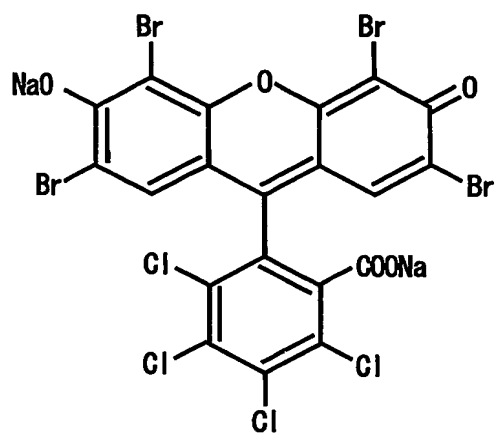
10

2. 上記化学式(1)において、X1はヨウ素、臭素、塩素またはニトロ基、X2はヨウ
 素または臭素、X3は塩素、臭素または水素である、請求項1に記載の蛋白質測定
 方法。

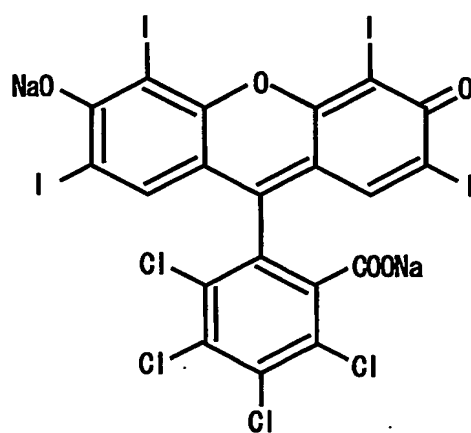
15

3. 上記化学式(1)において、X1およびX2はヨウ素または臭素、X3は塩素である、
 請求項2に記載の蛋白質測定方法。

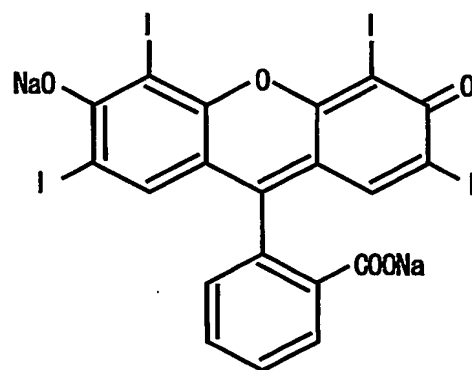
4. 上記蛋白質指示薬として、下記化学式(1)-1～(1)-5からなる群より選択される
 少なくとも1種を使用する、請求項3に記載の蛋白質測定方法。



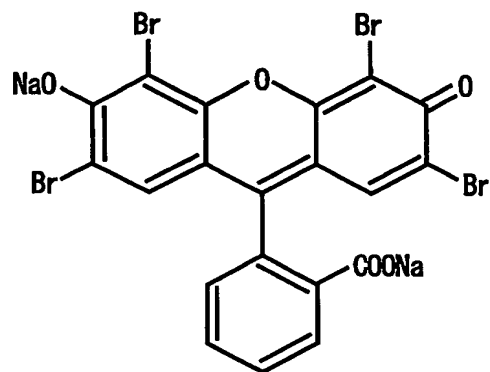
... (1)-1



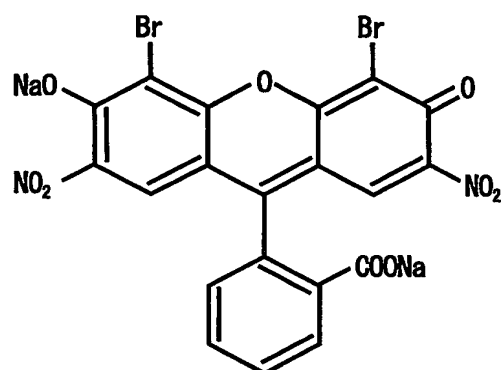
... (1)-2



... (1)-3



... (1)-4



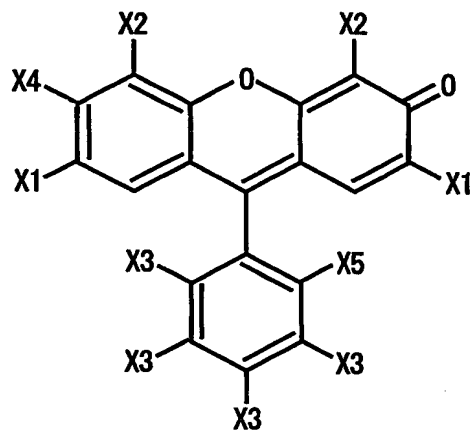
... (1)-5

5. 上記蛋白質指示薬は、当該蛋白質指示薬のpKa以下のpHにおいては、蛋白質が共存しない場合に無色～淡橙色を呈する一方、蛋白質が共存する場合に赤～紫色を呈するものである、請求項1に記載の蛋白質測定方法。

6. 上記蛋白質は、アルブミンである、請求項1に記載の蛋白質測定方法。

7. アルブミン濃度が10～20mg/dLの範囲にあるアルブミン含有試料において、アルブミン濃度を測定する、請求項6に記載の蛋白質測定方法。

8. 蛋白質を測定するための指示薬であって、下記化学式(2)で示される化学構造を有する、蛋白質測定用指示薬。



... (2)

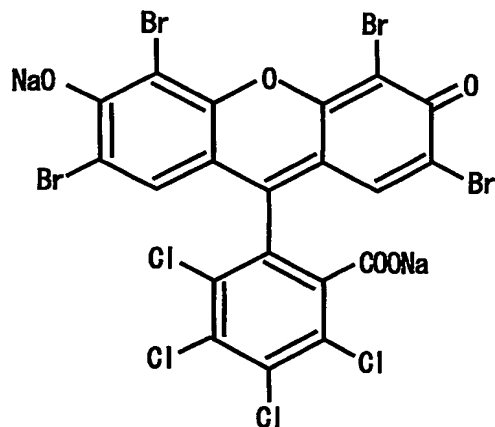
化学式(2)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基、X2はハロゲン、X3はハロゲンまたは水素、X4は水酸基またはその塩、X5はカルボキシル基またはその塩である。

5

9. 上記化学式(2)において、X1はヨウ素、臭素、塩素またはニトロ基、X2はヨウ素または臭素、X3は塩素、臭素または水素である、請求項8に記載の蛋白質測定用指示薬。

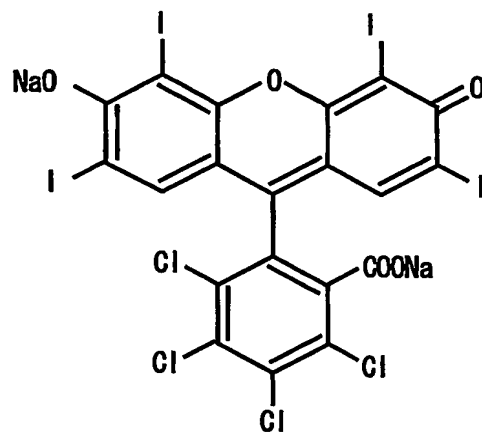
10. 上記化学式(2)において、X1およびX2はヨウ素または臭素、X3は塩素である、請求項9に記載の蛋白質測定用指示薬。

11. 下記化学式(2)-1～(2)-5のいずれかによって表される化学構造を有するものである、請求項8に記載の蛋白質測定用指示薬。

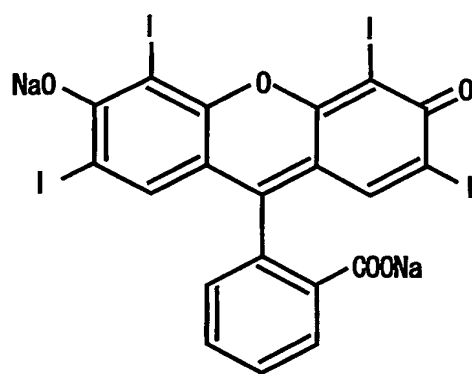


... (2)-1

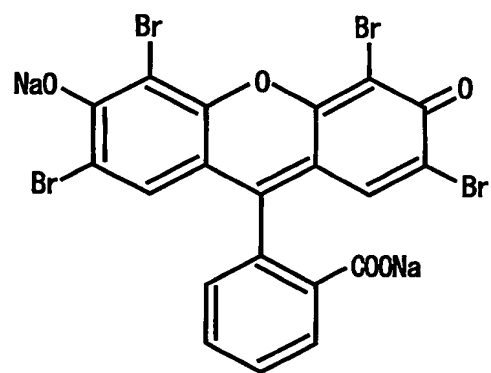
15



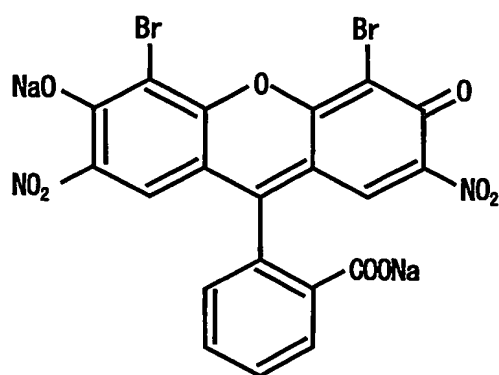
... (2)-2



... (2)-3



... (2)-4

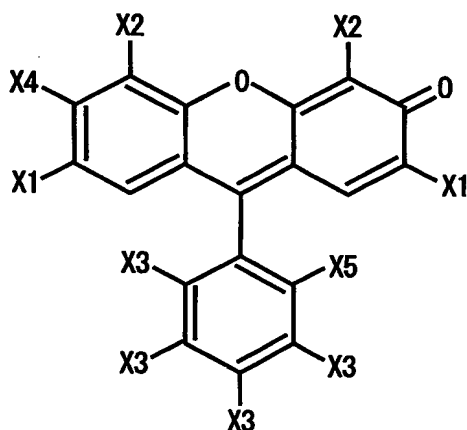


... (2)-5

12. pKa以下のpHにおいては、蛋白質が共存する場合に無色～淡橙色を呈する一方、蛋白質が共存する場合に赤～紫色を呈するものである、請求項8に記載の蛋白質測定用指示薬。

5

13. 蛋白質を定量または半定量するために使用される試験片であって、蛋白質定量指示薬として、下記化学式(3)で示される化学構造を有するものを使用する、蛋白質測定用試験片。



... (3)

10 化学式(3)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基、X2はハロゲン、X3はハロゲンまたは水素、X4は水酸基またはその塩、X5はカルボキシル基またはその塩である。

14. 上記化学式(3)において、X1はヨウ素、臭素、塩素またはニトロ基、X2はヨウ素または臭素、X3は塩素、臭素または水素である、請求項13に記載の蛋白質測定

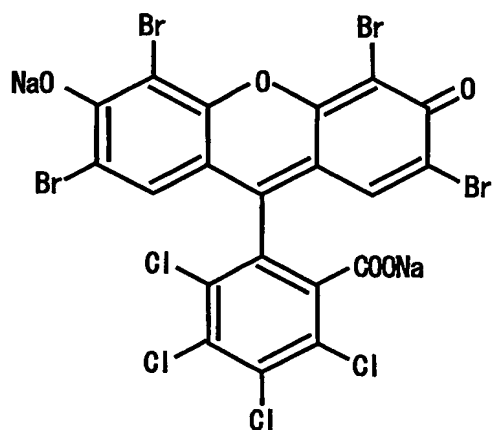
15

用試験片。

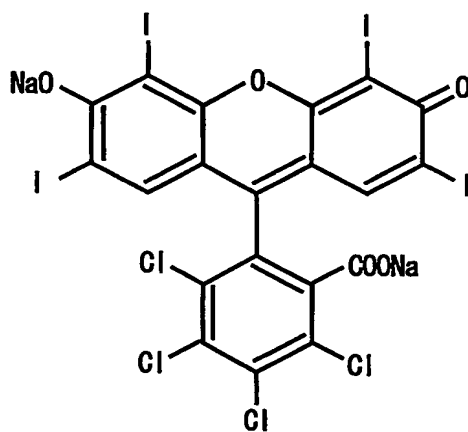
15. 上記化学式(3)において、X1およびX2はヨウ素または臭素、X3は塩素である、請求項13に記載の蛋白質測定用試験片。

5

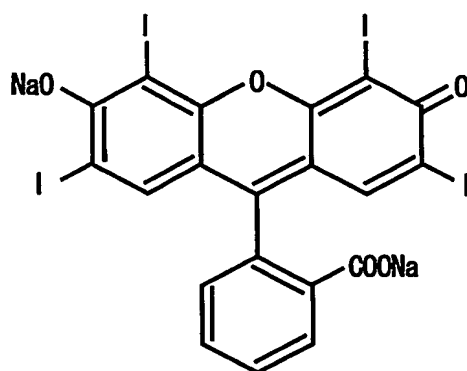
16. 上記蛋白質指示薬として、下記化学式(3)-1～(3)-5からなる群より選択される少なくとも1種を使用する、請求項13に記載の蛋白質測定用試験片。



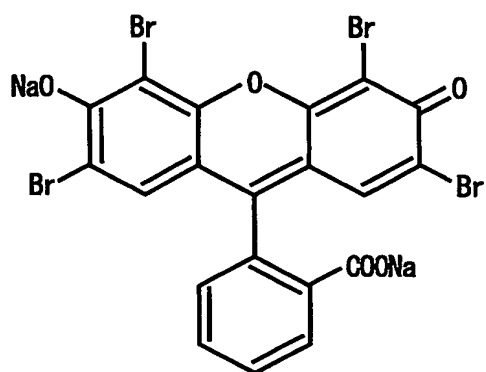
... (3)-1



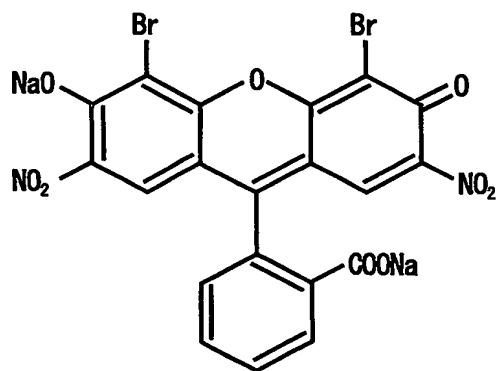
... (3)-2



... (3)-3



... (3)-4



... (3)-5

17. 上記蛋白質指示薬は、当該蛋白質指示薬のpKa以下のpHにおいては、蛋白質が
5 共存する場合に無色～淡橙色を呈する一方、蛋白質が共存しない場合に赤～紫色
を呈するものである、請求項13に記載の蛋白質測定用試験片。

18. 蛋白質に対する発色感度を高めるための増感剤をさらに含んでいる、請求項

13に記載の蛋白質測定用試験片。

19. 上記増感剤として、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのうちの少なくとも一方を含んでいる、請求項18に記載の蛋白質測定用試験片。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G01N33/48-33/98

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-156377 A (Kabushiki Kaisha Tohoku Techno Achi), 31 May, 2002 (31.05.02), Claims (Erythrosin B) (Family: none)	1-19
X	JP 62-024150 A (Konishiroku Shashin Kogyo Kabushiki Kaisha), 02 February, 1987 (02.02.87), Claims; page 2, upper right column, from the bottom line 3 to lower left column, line 4 (Eosin Y) (Family: none)	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 August, 2003 (21.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09888

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 61-164158 A (Arubosu Yakusho Kabushiki Kaisha), 24 July, 1986 (24.07.86), Claims (Phloxine B) (Family: none)	1-19
A	JP 11-508277 A (Molecular Probes, Inc.), 21 July, 1999 (21.07.99), Claims & US 6162931 A & EP 853647 A & WO 97/39064 A	1-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ G01N33/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ G01N33/48-33/98

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-156377 A, (株式会社東北テクノアーチ) 2002.05.31 特許請求の範囲 (エリスロシンB) 等参照 (ファミリーなし)	1-19
X	JP 62-024150 A, (小西六写真工業株式会社) 1987.02.02 特許請求の範囲、第2頁右上欄下から3行-左下欄第4行 (エ オシンY) 等参照 (ファミリーなし)	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.08.03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加々美 一恵



2J

9408

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 61-164158 A, (アルボース薬粧株式会社) 1986. 07. 24 特許請求の範囲 (フロキシニンB) 等参照 (ファミリーなし)	1-19
A	JP 11-508277 A, (モレキュラー プローブス、インコーポレイテッド) 1999. 07. 21 特許請求の範囲 & US 6162931 A & EP 853647 A & WO 97/39064 A	1-19